



# MAJALAH KEDOKTERAN NUSANTARA

The Journal of Medical School



## Pengaruh Pemberian Ekstrak Puguntano (Curanga felterrae. Merr) terhadap Kadar Adiponektin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Baru Didiagnosa

Ayu Sitoningrum, Santi Syafril, Dharma Lindarto\*

Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

**Abstract. Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion, action, or both. Adiponectin has been identified as an important adipocyte products that may affect insulin sensitivity and resistance. **Objective:** To determine the effect of Puguntano extract (Curanga felterrae Merr) towards adiponectin level in newly diagnosed T2DM patient. **Methods:** This is a clinical trial study using case-control groups in outpatient clinic in Haji Adam Malik Hospital in May 2015 to January 2016. Prior to the study baseline data of the subjects that includes anthropometric measurements, complete blood count, lipid profile and adiponectin level were collected. The case group was given puguntano and the control group was given metformin for 12 weeks. Changes that occurred were assessed using Mann-Whitney correlation test and paired T test with p value of <0.05 was considered statistically significant. **Results:** A significant increase in adiponectin level from 4.39 to 5.40 was observed in the group given puguntano ( $p = 0.002$ ). There was also a significant mean difference of adiponectin level among subjects who received puguntano and metformin ( $p = 0.0006$ ). **Conclusion:** Our findings showed a significant increase of adiponectin levels by administering puguntano compared in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

**Keyword:** Type 2 Diabetes Mellitus, hyperglycemia, puguntano, adiponectin, metformin

**Abstrak. Pendahuluan:** Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Adiponektin telah diidentifikasi sebagai produk adiposit penting yang dapat mempengaruhi sensitivitas dan resistensi insulin. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh pemberian Ekstrak Puguntano (Curanga felterrae Merr) terhadap kadar Adiponektin pada pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosa. **Metode:** Penelitian bersifat uji klinis dengan kelompok perlakuan dan kontrol di poliklinik Rumah Sakit Haji Adam Malik pada bulan Mei 2015-Januari 2016. Sebelum penelitian dilakukan pengambilan data dasar berupa pengukuran antropometri, darah rutin, profil lipid dan kadar adiponektin. Pada kelompok perlakuan diberikan puguntano dan pada kelompok kontrol diberikan metformin selama 12 minggu. Perubahan yang terjadi dinilai dengan menggunakan uji korelasi Mann-Whitney dan uji T berpasangan dengan p value <0.05 dianggap bermakna secara statistik. **Hasil:** Terjadi peningkatan kadar adiponektin secara signifikan pada kelompok yang diberikan puguntano dari 4,39 menjadi 5,40 ( $p=0.002$ ). Dengan melakukan perbandingan perubahan kadar adiponektin antara subyek yang menerima puguntano dan metformin, juga terlihat terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara dua kelompok ( $p=0.0006$ ). **Kesimpulan:** Dijumpai peningkatan kadar adiponektin yang signifikan dengan pemberian puguntano pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang baru didiagnosa.

**Kata Kunci:** Diabetes melitus tipe 2, hiperglikemia, puguntano, adiponektin, metformin

\*Corresponding author, Email: [dharmalindarto22@gmail.com](mailto:dharmalindarto22@gmail.com)

## 1. Pendahuluan

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.<sup>1</sup>

Metformin juga digunakan sebagai obat lini pertama pengobatan diabetes dari American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD; 2015); American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2015). Metformin dapat menurunkan HbA1c 1.5-2.0% dan gula darah puasa 50-70 mg/dL.<sup>2-4</sup>

Adiponektin diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui stimulasi penggunaan glukosa dan penurunan konsentrasi asam lemak bebas. Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin dan memiliki sifat anti aterogenik serta anti inflamasi.<sup>5-7</sup>

Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan sejak berabad-abad yang lalu terbukti dari adanya relief candi Borobudur yang menggambarkan orang sedang meracik obat dengan tumbuhan sebagai bahan bakunya.<sup>8</sup>

Puguntano (*Curanga fel-terrae*(Lour.) Merr.) atau sering disebut *picria fel-terrae* merupakan tanaman dari famili *Scrophulariaceae* yang tumbuh di wilayah Asia seperti Cina, India, Indonesia, Filipina, Malaysia dan Myanmar.<sup>9-12</sup>

Suatu studi telah menyimpulkan bahwa n -hexane ekstrak dari daun *picria fel -terrae* lour merupakan obat anti diabetes yang efektif. Dimana zat ini memiliki kemampuan menurunkan nilai glukosa darah selama 10 hari sebesar 44.47% pada mencit.<sup>13-16</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti secara ilmiah ekstrak Puguntano (*Curanga fel-terrae* (Lour.) sebagai efek antidiabetik dan pengaruhnya terhadap kadar adiponektin pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang baru didiagnosa. Penelitian ini membandingkan efektivitas metabolik dan kadar adiponektin antara metformin dan ekstrak Puguntano (*Curanga fel-terrae*(Lour.) yang dilakukan selama 12 minggu terhadap pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosa .

## 2. Metode

Penelitian dilaksanakan di poliklinik rawat jalan Rumah Sakit H. Adam Malik Medan dengan persetujuan Komisi Etik Penelitian, dilaksanakan mulai bulan Mei 2015 – Januari 2016. Penelitian dilakukan secara uji klinis dengan metode desain parallel dengan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol secara independen dan randomisasi. Subjek DM tipe 2 yang baru didiagnosa dengan usia diatas 17 tahun baik pria maupun wanita. Subjek menerima informasi serta memberikan persetujuan ikut serta dalam penelitian secara sukarela dan tertulis (informed concent). Kelompok subyek pertama diberikan puguntano dengan titrasi dosis sampai 2 x 100 mg selama 12 minggu dan kelompok kedua merupakan kelompok kontrol yang diberikan metformin dengan titrasi dosis sampai 3 x 500 mg selama 12 minggu.

Dilakukan anamnesis untuk mendapatkan data umur, jenis kelamin, riwayat lamanya menderita diabetes mellitus, riwayat merokok, riwayat penyakit dalam keluarga dan riwayat hipertensi. Kriteria eksklusi DM tipe 1, anemia (laki -laki Hb < 12 g/dl dan wanita Hb < 11g/dl), hipertensi ( TD  $\geq$ 140 (sistolik) dan atau  $\geq$ 90 ( diastolik), gangguan fungsi ginjal dan hati, stress hiperglikemia, tidak melakukan atau menyelesaikan pengobatan sesuai prosedur penelitian (drop out).

Gula darah diukur menggunakan photometric Autoanalyzer (Modular P 800), dan adiponektin diukur menggunakan metode ELISA (Daichi).<sup>17-19</sup>

## 3. Hasil

Karakteristik dasar subyek penelitian pada **Tabel 1** menunjukkan jumlah perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki pada kedua kelompok. Usia rata-rata pada kelompok puguntano adalah 55,3 tahun dan pada kelompok metformin adalah 55,2 tahun. Pada penilaian antropometri dijumpai kedua kelompok cenderung mengalami obesitas dengan rata-rata IMT pada kelompok puguntano adalah 25,09 dan pada kelompok metformin 24,76. Pada kedua kelompok juga dijumpai status glikemik yang tidak terkontrol, ditunjukkan dengan rata-rata nilai HbA1c pada kelompok puguntano adalah 9,66 dan pada kelompok metformin adalah 8,93. Pada penilaian kadar Adiponektin nilai rata-rata Adiponektin pada kelompok Puguntano adalah 4,27 dan kelompok metformin adalah 4,69 dengan nilai p = 0,640. Tidak ada perbedaan karakteristik dasar kedua kelompok secara statistik.

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Puguntano (n=12)	Metformin (n=12)	p
Jenis Kelamin			
Laki-laki / n	3 / 12	4 / 12	
Perempuan / n	9 / 12	8 / 12	
Umur, rerata (SB), tahun	55.3 (4.38)	52.5 (5.52)	0.177
Antropometri			
Berat Badan, rerata (SB), kg	62.17 (9.97)	61.63 (7.73)	0.594
Tinggi Badan, rerata (SB), cm	157.25 (5.08)	157.92 (6.76)	0.787
IMT, rerata (SB), kg/m <sup>2</sup>	25.09 (3.65)	24.76 (3.26)	0.811
Lingkar Perut, rerata (SB), cm	94.25 (3.72)	95 (4.57)	0.664
Status Glikemik			
Gula darah puasa, mg/dL	223.17(118.81)	169.17 (67.16)	0.299
Gula darah 2 jam PP, mg/dL	301.25(156.64)	251.83 (116.93)	0.391
HbA1c, %	9.66 (3.28)	8.93 (1.87)	0.356
Adiponektin	4.27 (1.80)	4.69 (2.51)	0.640

**Tabel 2** menunjukkan perbandingan antara kelompok studi dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi selama 12 minggu. Hasil dari penelitian menunjukkan pada subyek yang mendapat puguntano terdapat perbedaan rerata yang signifikan pada kadar gula darah puasa, HbA1c dan adiponektin antara sebelum dan sesudah pemberian puguntano ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok kontrol hanya parameter gula darah puasa dan HbA1c yang menunjukkan perbedaan rerata yang signifikan pada sebelum dan sesudah pemberian metformin ( $p < 0,05$ ).

Jika dibandingkan perubahan peningkatan adiponektin di antara dua kelompok studi, dapat dilihat bahwa peningkatan kadar adiponektin pada kelompok puguntano adalah lebih besar apabila dibandingkan dengan kelompok studi metformin. Dengan melakukan perbandingan perubahan kadar adiponektin antara subyek yang menerima puguntano dan metformin, terlihat terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara dua kelompok ( $p = 0.0006$ ).

**Tabel 2.** Perbandingan parameter metabolik, adiponektin antara sebelum dan sesudah intervensi puguntano dan metformin selama 12 minggu

Variabel	Puguntano			p <sup>a</sup>	Metformin			p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
	Sebelum Rerata (SB)	Sesudah Rerata (SB)	Δ		Sebelum Rerata (SB)	Sesudah Rerata (SB)	Δ		
Gula darah puasa, mg /dl	223.17 (118.81)	165.5 (68.14)	57.67 (71.59)	0.012*	169.17 (67.16)	127.5 (60.69)	41.67 (39.59)	0.010*	0.773
Gula darah 2 jam PP, mg/dl	301.25 (156.64)	276.25 (97.49)	25 (118.56)	0.480	251.83 (116.93)	245 (107.45)	6.83 (126.18)	0.875	0.862
HbA1c, %	9.66 (3.28)	8.13 (2.04)	1.53 (1.99)	0.022*	8.93 (1.87)	7.44 (2.73)	1.48 (2.0)	0.012*	0.686
Insulin Puasa, uIU/ml	7.37 (3.63)	5.4 (2.97)	1.97 (3.88)	0.107	7.85 (6.81)	7.55 (6.42)	0.30 (2.22)	0.534	0.386
Adiponektin	4.39 (1.86)	5.40 (1.95)	1.01 (0.89)	0.002*	4.61 (2.47)	4.58 (2.54)	0.03 (1.82)	0.955	0.006*

p<sup>a</sup>: p value sebelum dan sesudah kelompok puguntano

p<sup>b</sup>: p value sebelum dan sesudah kelompok metformin

p<sup>c</sup>: p value delta antara kelompok puguntano dan metformin

\*Signifikan

#### 4. Pembahasan

Adiponektin diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui stimulasi penggunaan glukosa dan penurunan konsentrasi asam lemak bebas. Aktivasi peroxisome proliferasi-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) akan menginduksi ekskresi dan sekresi adiponektin, sementara TNF akan

menekan adiponektin.<sup>20-24</sup> Efek sensitasi insulin dimediasi melalui AMPK. AMPK menstimulasi fosforilasi acetyl coenzyme A carboxylase (ACC), oksidasi asam lemak, pengambilan glukosa dan produksi laktat miosit. Fosforilasi ACC juga akan menurunkan gluconeogenesis hati.<sup>25-30</sup> Tingginya kadar glukosa ekstraseluler akan mencetuskan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) yang pada akhirnya akan mencetuskan kaskade proinflamasi, menyebabkan penurunan sensitivitas insulin. Mediator proinflamasi dari jaringan adiposit berkontribusi secara langsung terhadap kerusakan vaskuler, resistensi insulin, dan aterosclerosis.<sup>31-40</sup>

Pada penelitian ini terlihat adanya perbaikan kadar gula darah puasa dan HbA1c antara sebelum dan sesudah pemberian ekstrak Puguntano. Pada kelompok subyek yang memperoleh metformin juga menunjukkan perbaikan kadar gula darah puasa dan HbA1c. Perubahan kadar gula darah puasa 2 jam PP pada kedua kelompok penelitian tidak terdapat perbedaan rerata yang signifikan.

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa adanya adiponektin pada konsentrasi yang fisiologis memaksimalkan efek insulin meskipun konsentrasi insulin rendah, menunjukkan bahwa fungsi adiponektin cukup efektif meningkatkan sensitivitas insulin pada hati. Rendahnya kadar adiponektin memainkan peranan penting terhadap berkembangnya resistensi insulin dan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.<sup>41-44</sup>

Pada penelitian ini, dijumpai adanya perbaikan kadar adiponektin setelah 12 minggu pemberian puguntano, dimana sebelum pemberian terapi diketahui rerata adiponektin adalah 4.39 (SB=1.86) dan setelah terapi menjadi 5.40 (SB=1.95), terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian puguntano ( $p=0.002$ ). Sepanjang pengetahuan penulis, belum ada penelitian sebelumnya yang meneliti efek pemberian puguntano terhadap kadar adiponektin pada manusia.

Pada penelitian ini terdapat kelompok yang mendapatkan metformin sebagai kelompok kontrol. Setelah pemberian metformin selama 12 minggu, tidak ditemukan perbedaan kadar adiponektin yang signifikan sebelum dan sesudah pemberian metformin. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma dkk yang menemukan bahwa tidak ada peningkatan kadar adiponektin yang signifikan setelah pemberian metformin selama 12 minggu pada 30 orang subjek penelitian.<sup>45</sup> Perbandingan perubahan kadar adiponektin antara kelompok studi dan kelompok kontrol menunjukkan kelompok studi yang mendapatkan puguntano memiliki peningkatan kadar adiponektin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang mendapatkan metformin.

Sampai saat ini belum ada penelitian yang menginvestigasi efek pemberian puguntano terhadap kadar adiponektin pada manusia. Namun terdapat beberapa penelitian yang hampir serupa yang telah dilakukan.

Keterbatasan penelitian adalah: 1) sampel yang sedikit sehingga kemungkinan belum dapat mencerminkan hasil yang sebenarnya, 2) waktu intervensi yang cukup singkat sehingga tidak dapat membandingkan efek jangka panjang pemberian puguntano dan metformin terhadap kadar adiponektin, dan 3) Aktivitas dan menu makan dari pasien yang menjadi sampel tidak dapat diseragamkan sehingga dapat mengganggu hasil dari pengukuran yang dilakukan.

## 5. Kesimpulan

Didapatkan peningkatan kadar adiponektin dengan pemberian puguntano pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang baru didiagnosa dan hasil tersebut signifikan secara statistik. Didapatkan perbedaan yang signifikan peningkatan kadar adiponektin pada pasien yang diberikan ekstrak puguntano dibandingkan dengan metformin pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang baru didiagnosa.

## Ucapan Terima Kasih

Tidak ada *conflict of interest* untuk laporan tulisan ini.

## Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:67–74.
2. PERKENI (2015). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta. PB PERKENI.
3. Kohei Okita, Hiromi Iwahashi, Junji Kozawa dkk. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocrine Journal* 2013 ; 60(3) : 283-290.
4. Taylor R. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2012;61.

5. Tara M W , Jonathan C, David R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004 ;27:1487–1495,
6. Gayoso-diz P, Alfonso , Maria dkk. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2013;13 :47.
7. Finni Harfina, Saiful Bahri, Saragih A. 2012. Pengaruh serbuk daun Puguntano ( *Curanga fel-terrae* Merr.) pada pasien Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology* ; 1 (2) : 112 – 118.
8. Urip Harahap , Popi Patilaya , Mariane dkk. Profil Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Puguntano [*Curanga fel-terrae* (Merr.) Lour.] Yang Berpotensi Sebagai Anti Asma. *Seminar Nasional Sains & Teknologi V Lembaga Penelitian Universitas Lampung* 2013.
9. Panal Sitorus , Urip Harahap , M Pandapotan dkk. Isolation of  $\beta$ -sitosterol from n-Hexane Extract of *Picria fel-terrae* Lour. Leave and Study of Its Antidiabetic Effect in Alloxan Induced Diabetic Mice. *International Journal of PharmTech Research*.2014;6 : 1 : 137-141.
10. Depkes RI. (2000). Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 21-22
11. Wilcox, Gisela. Insulin and Insulin Resistance. 2005. *Clin Biochem Rev*. 2005 May; 26(2): 19–39.
12. Shulman GI. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106,2
13. Sheperd PR, Kahn BB. Glucose Transporter and Insulin Action. *The New England Journal of Medicine*. 1999
14. Plant Resources of South – East Asia. 2012. Medicinal and poisonous 2. *PRSEA*2012 ; 12 (2).
15. Pinent M, Blay M, Blade M C dkk. Grape seedderived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin- sensitive cell lines, *Endocrinology*.2004 ; 145 : 4985-4990.
16. Kim M J, Ryu G R , Chung J S , Sim S S dkk . Protective effects of epicatechin against the toxic effects of streptozotocin on rat pancreatic islets: in vivo and in vitro, *Pancreas*.2003.26 , 292-299.
17. Kao Y H, Hiipakka R A dan Liao S .2000. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology*.2000; 141: 980-987
18. Anderson R A dan Polansky M M.Tea enhances insulin activity. *J Agric Food Chem*.2002 ; 50:7182-7186.
19. Bennick A.Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit Rev Oral Bio Me*.2002 d ; 13 : 184-196
20. Subramanian V, Butler L G , Jambunathan R dkk . Some agronomic and biochemical characters of brown sorghums and their possible role in bird resistance. *J Agric Food Chem*.1983 ; 31 : 1303-1307
21. Kumari M , Jain S. Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Res.J.Recent Sci* .2012 ;1(12),70-73.
22. Fernandez SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GA, Paladini AC, et al. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *Eur J Pharmacol* 2006;539(3):168–76.
23. S Mohan , L Nandhakumar. Role of various flavonoids: Hypotheses on novel approach to treat diabetes. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*. 2013; 8, 1–6.
24. Patra JC, Chua BH. Artificial neural network based drug design for diabetes mellitus using flavonoids. *J Comput Chem* 2010; 32(4):555–67.
25. Goutam Brahmachari. 2011. Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey. *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*, 2011: 187-212.
26. Matsuda, H., Morikawa, T., Yoshikawa, M. *Pure Appl. Chem*, 2002, 74, 1301-1308.
27. Petrash JM .2004. All in the family: aldose reductase and closely related aldo-keto reductases. *Cell. Mol. Life Sci*. 61 (7–8): 737–49.
28. Atanasov AG, Wang JN, Gu SP, Bu J dkk .a non-adipogenic PPAR $\gamma$  agonist from nature. *Biochim Biophys Acta*. 2013 ;1830(10):4813-9.
29. Pradip K , Vasumathi T , Marina K dkk PRADIP K. Antidiabetic Effect and Mode of Action of the Triterpenoid, CDDO-Me, in Diet-Induced Type 2 Diabetic Mice and Lepr<sup>db/db</sup> Mice. *ADA*.2010: 1393-P.
30. Madiyono B dkk.Perkiraan Besar Sampel dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Sastroasmoro S, Ismael S. Jakarta : Sagung Seto 2008;3;16: 302-330.

31. Hui-Qi Qu, Quan Li, Fisher-Hoch dkk. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLOS ONE* 2011; 6(6): e21041
32. Wajchenberg dkk. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21:697-738
33. Takashi dkk. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26:439-451
34. Scherer PE dkk. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes* 2006;55:1537-1545
35. Ronti TG, Lupatteli E, Mannarino. The Endocrine Functions of Adipose Tissue: an Update. *Clin. Endo* 2006; 64:355-365
36. Mattison R, Jensen M. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Curr.Opin.Endocrinol Diabetes* 2006; 10:317-321
37. Tobias P, Rimm EB. Adiponectin: A Promising Marker for Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2006; 52:767-799
38. Gong D dkk. New Progress in Adipocytokine Research. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003; 10:115-121
39. Chan D dkk. Adiponectin and other Adipocytokines as Predictors of markers of triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism. *Clinical Chemistry* 2005;51(3):578-585
40. Eynatten MV. Decreased Plasma Lipoprotein Lipase in Hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2004; 27:2925-2929
41. Kota B, Huang T, Roufugalis. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological Research* 51, 2005: 85–94
42. Lindberg S dkk, Low Adiponectin Levels and Increased Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2014;37:3003–3008
43. Saini Vandana, Role of Leptin and Adiponectin in gestational Diabetes Mellitus: a study in a North Indian tertiary care hospital *Internet Journal of Medical Update*. 2015 January; 10(1):11-14
44. Reiko Nakashima dkk, Type 2 Diabetes in Japanese-Americans Decreased Total and High Molecular Weight Adiponectin Are Independent Risk Factors for the Development of The *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2006; 91(10):3873–3877
45. Makoto Daimon dkk, Decreased Serum Levels of Adiponectin Are a Risk Factor for the Progression to Type 2 Diabetes in the Japanese Population *Diabetes Care* 2003 Jul; 26(7): 2015-2020